

**COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE
GREFFE**

Séance du jeudi 15 juin 2023

Procès-verbal

Les membres du CMS « Greffe »

Étaient présents :

Le président

Professeur Philippe MENASCHE
Professeur Emmanuel BOLESZAWSKI
Docteur Audrey COILLY
Professeur Emmanuele COZZI
Professeur Jean-Hugues DALLE
Professeur Jérôme DUMORTIER
Professeur Erwan FLECHER
Docteur Florentine GARAIX
Docteur Nicolas GUILLAUME
Docteur Anne HUYNH
Professeur Jacques JOUGON
Professeur Guillaume LEBRETON
Professeur Mathieu LEDORZE
Professeure Carmen LEFAUCHEUR
Professeure Valérie MOAL
Professeure Anne OLLAND
Professeur Olivier TOURNILHAC

Étaient excusés :

Professeur Vincent BARLOGIS
Professeure Alexandra BENACHI, Vice-présidente
Professeur Vincent BARLOGIS
Professeure Véronique DECOT
Madame Frédérique DEMONT
Professeur François DEPRET
Docteur Sarah DROUIN
Docteur Elisabeth HUGON-VALLET
Docteur Alessandra MAGNANI
Professeur Jonathan MESSIKA
Professeur Emmanuel MORELON
Professeur François PARQUIN
Professeur Olivier SCATTON
Professeur Gilles THURET

Les membres de l'Agence de la biomédecine

Madame Marine JEANTET, Directrice générale

Direction générale médicale et scientifique

Professeur Michel TSIMARATOS
Monsieur Samuel ARRABAL
Monsieur Nicolas CHATAURET
Professeur François KERBAUL
Madame Petra HESKY
Docteur Corinne ANTOINE

Invité

Docteur Julien GUIHAIRE

ORDRE DU JOUR

| | |
|--|-----------|
| APPEL D'OFFRES 2023 « RECHERCHE ET GREFFE » | 4 |
| POINT D'ACTUALITE (<i>MARINE JEANTET – DIRECTRICE GENERALE</i>) | 4 |
| APPROBATION DU PROCES-VERBAL DES SEANCES DU 24 JANVIER ET DU 3 AVRIL 2023 | 5 |
| INFORMATION | 5 |
| SAISINES | 13 |

COMPTE-RENDU

La séance s'ouvre à 9 heures 30.

Appel d'offres 2023 « Recherche et greffe »

POINT D'ACTUALITE (MARINE JEANTET – DIRECTRICE GENERALE)

La Directrice générale accueille les membres du Comité scientifique.

Le 22 juin sera la journée nationale de promotion du don d'organe. L'agence est fortement mobilisée sur la communication, dans l'objectif que tout le monde parle de la greffe.

La population française a une bonne connaissance de la loi et du fait que tous sont présumés donateurs sauf à exprimer son désaccord. 80 % des Français sont d'accord avec le fait de donner leurs organes, mais seulement 50 % en ont parlé à leurs proches, ce qui peut expliquer le taux d'opposition et les pertes de chance constatés.

L'Agence essaie de dédramatiser le sujet et de faire une communication moins axée sur l'émotion. L'Agence a une forte présence sur les réseaux sociaux et la campagne avec des dessins animés « les Zorganes » a rencontré un franc succès, avec déjà 3 millions de vues sur Tik Tok doublées par des influenceurs. L'objectif est de toucher une cible jeune pour connaître leur position et créer une discussion au sein de la famille. Des campagnes d'affichages commencent et des spots télé seront diffusés le 22 juin, pour dédramatiser le geste. Le ministre viendra à l'Agence de la biomédecine le 22 juin rencontrera une équipe de transplantation sur le terrain.

Les rencontres de la biomédecine (ex-Journées de l'Agence de la biomédecine) à visée scientifique, seront organisées les 12 et 13 octobre à la Cité Universitaire de Paris. L'Agence compte sur les membres de ses comités pour relayer l'information.

La réunion de ce jour se tient sous format hybride pour s'adapter aux contraintes. Cependant, l'objectif est de se réunir préférentiellement en présentiel afin de faire de ce CMS un lieu de discussions et d'échanges scientifiques, et pas uniquement un lieu de validation.

L'Agence propose de conserver le principe de réunions en présentiel, mais d'ajuster les modalités le cas échéant en fonction de l'ordre du jour. Systématiser les visioconférences risque à terme de réduire les échanges aux seuls Franciliens : chacun doit pouvoir être entendu.

Le Président confirme que les membres du CMS ont choisi de l'être et souscrit pleinement au principe d'organiser des réunions en présentiel pour les quelques réunions programmées sur l'année.

Un membre remercie l'Agence d'avoir permis d'organiser cette réunion en hybride. Les déplacements prennent beaucoup de temps et la visioconférence ou l'hybride sont les meilleurs moyens de faire participer les provinciaux.

APPROBATION DU PROCES-VERBAL DES SEANCES DU 24 JANVIER ET DU 3 AVRIL 2023

Les procès-verbaux de la séance du 24 janvier et du 3 avril 2023 sont approuvés à l'unanimité.

INFORMATION

Demands d'accès à CRISTAL (Nicolas Chatauret) :

o Projet « La sarcopénie chez le donneur de foie impacte-t-elle le résultat de la transplantation ? Une étude nationale de l'Agence de la biomédecine »

Nicolas Chatauret rappelle qu'une procédure a été mise en place en 2016 pour certifier l'accès aux données nationales de CRISTAL afin de promouvoir la recherche en exploitant les données de CRISTAL dans une finalité de publication scientifique et également de se conformer à l'évolution de la loi de Santé prévoyant un accès gratuit aux données de santé à des fins de recherche. Les données donneurs et receveurs des équipes signataires de la charte de valorisation des données de CRISTAL sont mises en commun. 40 % des équipes Cœur l'ont signé, ainsi que 100% des équipes Poumons, 95% des équipes Adulte Foie, 63 % des équipes Reins. Les équipes Pancréas viennent de la signer.

Chaque dossier est réceptionné par l'Agence, évalué par la Cellule de Valorisation des données qui examine la recevabilité technique du dossier, la pertinence et la faisabilité des variables demandées, la nécessité d'introduire de nouvelles variables et les démarches réglementaires à mettre en œuvre pour accéder aux données. Le dossier est ensuite envoyé pour évaluation externe à 3 experts (2 médicaux et un méthodologique) et le résumé public du projet est envoyé à toutes les équipes signataires de la charte pour qu'elles expriment leur volonté/refus motivé de partage de données. Ces différentes informations sont transmises à un rapporteur du CMS. Le CMS recommande ou non l'accès aux données et la décision finale revient à la Direction générale de l'Agence.

Il existe des dérogations à cette procédure. Toute demande d'accès aux données sélectionnée par une instance de financement est dispensée de l'évaluation externe. Seuls les résumés sont envoyés aux équipes signataires. Les demandes sont traitées au fil de l'eau. Soit le rapporteur fait une présentation orale du projet et des expertises en réunion de CMS, soit le vote se fait en ligne si la demande est déposée hors fenêtre.

Le projet évoqué aujourd'hui a été déposé dans le cadre de l'AOR 2023. Il n'a pas été sélectionné pour un financement, mais a souhaité maintenir la demande d'accès à CRISTAL. Le Pr Dumortier rapporte le dossier.

Un membre s'enquiert du type d'autorisation/consentement signé par les donneurs ou les receveurs afin que leurs données soient enregistrées dans CRISTAL.

Nicolas Chatauret explique que l'information et le consentement pour CRISTAL valent pour la réutilisation des données et les études de l'Agence. Pour les études extérieures, l'Agence privilégie l'envoi de données anonymisées de manière irréversible. Lorsque les données sont indirectement identifiantes, la CNIL demande une information a posteriori pour les receveurs.

La Directrice générale confirme que la CNIL doit donner son accord. L'Agence privilégie les données anonymisées. Il est rare d'avoir besoin de données personnelles.

Un membre rappelle que le croisement des initiales et des dates de naissance permet d'identifier les personnes. Il est difficile de travailler sur des données totalement anonymisées.

Nicolas Chatauret explique que l'anonymisation passe par l'absence de dates, de nom, prénom, de numéro CRISTAL, de code équipe... Les études sont limitées. Dans certains cas, des équipes ont demandé l'accès à des données indirectement identifiantes pour retourner dans les dossiers, avec l'autorisation de la CNIL.

Le rapporteur explique que le projet consiste à voir si la sarcopénie chez le donneur a un impact sur le résultat de la transplantation, sachant que la sarcopénie du receveur est un facteur important dans la réussite de la transplantation. Les avis des deux experts évaluateurs sont un peu discordants. Le premier considère que la question est pertinente, mais pas le second, sachant qu'aucune donnée n'est disponible sur le sujet. Selon le rapporteur, l'hypothèse est discutable, car de nombreux facteurs entrent en jeu chez le donneur de foie. Le *donor risk index* nord-américain intègre de nombreuses variables (taille...), mais pas la sarcopénie. Le projet ne précise pas l'évaluation financière ni la faisabilité de l'analyse des scanners permettant de mettre en évidence une sarcopénie. Cette analyse devrait par ailleurs être faite de manière prospective, ce qui semble complexe à réaliser méthodologiquement. Une étude a montré que l'application du DRI nord-américain sur la population de donneurs français n'était pas pertinente. Son avis est donc plutôt négatif sur ce projet.

Le Président du CMS indique qu'il faudra adresser un courrier explicatif à l'équipe.

Nicolas Chatauret précise qu'il était question pour l'équipe d'abandonner les images et de travailler avec le seul IMC pour évaluer son impact sur les complications étudiées.

Un membre demande si l'on peut accéder au scanner par CRISTAL Image.

Nicolas Chatauret répond négativement : l'Agence de la biomédecine a une autorisation de conservation de la CNIL de seulement 15 jours pour la répartition des organes, à la suite de quoi les images sont effacées.

Un membre s'enquiert des retours des autres équipes.

Nicolas Chatauret répond qu'aucune équipe ne s'est opposée à la transmission des données. Une équipe pédiatrique a estimé que cette analyse serait également intéressante chez le donneur pédiatrique.

Un membre indique que son centre a accepté de partager ses données. Elle estime que le seul examen du BMI ne justifie pas nécessairement que l'on donne accès à l'ensemble de la base de données.

Le Président du CMS entend que l'avis consensuel du Comité est de refuser la demande.

Le CMS refuse la demande d'accès à la base CRISTAL pour le projet « La sarcopénie chez le donneur de foie impacte-elle le résultat de la transplantation ».

Présentation du projet PFS20-004 « Evaluation de la viabilité des greffons cardiaques prélevés sur donneurs décédés après arrêt circulatoire contrôlé (DDAC Maastricht 3) » (Dr Julien Guihaire)

Julien Guihaire, chirurgien cardiaque au Centre Marie Lannelongue, présente les résultats du protocole de faisabilité visant à valider un protocole de prélèvement de cœurs Maastricht (M3) en France et d'étudier la viabilité de ces greffons sur machine de perfusion.

A l'origine, la transplantation cardiaque se faisait initialement à partir de donneurs décédés d'arrêts circulatoires contrôlés, puis s'est développée à partir des donneurs en mort encéphalique. Les donneurs décédés d'arrêt circulatoire contrôlé ont fait leur retour en transplantation cardiaque pédiatrique au milieu des années 2000, puis chez l'adulte suite à une publication australienne en 2015 (3 transplantations cardiaques M3 réalisées avec préservation ex-vivo et réhabilitation sur machine de perfusion). Depuis 2015, plus de 500 transplantations cardiaques M3 ont été rapportées à travers le monde avec différents modes de prélèvement, de préservation et d'évaluation. Le taux d'utilisation des greffons après prélèvement et évaluation est de 89 % dans une étude américaine, le taux de défaillance primaire du greffon est de l'ordre de 20% (40 % en France à partir de donneurs en mort encéphalique) et le taux de survie à 24 mois de 94%. La publication des résultats nord-américains dans le *NEJM* d'une étude randomisée entre donneurs en mort encéphalique et donneurs M3 montre la non-infériorité de ce type de transplantation. Les résultats à 5 ans de programmes anglais et australien montrent un taux de survie de 87% à 4 ans, comparables au résultat de la transplantation cardiaque à partir de donneurs en mort encéphalique.

Les objectifs du protocole validé par l'Agence et ouvert en mai 2020 à partir de 5 donneurs humains étaient de valider un protocole de prélèvement cardiaque M3 en France, d'évaluer la viabilité des greffons prélevés (technologie de préservation par perfusion ex-vivo en normothermie avec *organe care system*) et de réaliser une analyse métabolomique du greffon et du perfusât pendant la phase de perfusion ex-vivo (les 5 cœur prélevés n'étaient pas destinés à être transplantés, mais à participer au protocole de faisabilité).

Le critère d'évaluation de la viabilité des greffons était le taux de lactate dosé dans le perfusât, afin d'obtenir une extraction artérioveineuse du lactate, biomarqueur validé pour objectiver la viabilité des greffons en perfusion normothermique ex-vivo. La méthode de prélèvement appliquée est le prélèvement direct pour limiter la phase d'ischémie chaude, délétère pour le myocarde et prélever rapidement les cœurs pour les placer sur la machine de perfusion ex-vivo pendant 4 heures.

Le critère d'inclusion était des donneurs M3 éligibles à un prélèvement pulmonaire à des fins thérapeutiques afin de justifier la sternotomie dès la phase initiale du PMO, âgés de 18 à 55 ans, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 50 %. Les critères de non inclusion étaient des antécédents de chirurgie cardiaque, de cardiopathie ou de coronaropathie documentée, la présence d'une insuffisance aortique supérieure ou égale à un grade 2, un arrêt cardiaque prolongé avec un *low flow* de plus de 40 minutes et l'absence de support inotrope pharmacologique ou mécanique (ECMO) avant décision d'arrêt des thérapeutiques, l'absence de supports vasopresseurs avec noradrénaline supérieure à 2 mg/Heure.

10 centres de prélèvement ont accepté de participer à l'étude sur 31 sollicités, après un gros travail de sensibilisation et de présentation du protocole entre mars 2020 et décembre 2022 et examen de la mise en application possible du protocole dans les centres. Au final, 5 prélèvements ont été réalisés sur 21 propositions dans 3 centres (CHU d'Angers, Tours et Kremlin-Bicêtre). Les principaux motifs de refus ont été :

- La non-attribution des poumons au moment de la répartition, car les poumons sont rarement prélevés sur des donneurs M3 en raison des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. L'équipe de Marie Lannelongue était mise en pré-alerte ;
- Des obstacles médico-légaux au prélèvement scientifique (critères d'exclusion) ;
- Quelques oppositions des proches ;
- Les caractéristiques des 5 donneurs inclus dans le cadre du protocole sont les suivantes : âge moyen de 39 ans, 60% hommes, avec peu ou pas de comorbidités cardiovasculaires, durée moyenne de séjour en réanimation de 17 jours, patients cérébrólésés, un patient sur les 5 a présenté un arrêt cardiaque avec *low flow* de moins de 40 minutes, une fraction d'éjection du ventricule gauche normale, et aucun support vasopresseur avant la décision d'arrêt des thérapeutiques.

Le protocole a respecté la majeure partie des phases du protocole national de prélèvement M3. La phase d'ischémie chaude fonctionnelle, la plus critique, doit être inférieure à 30 minutes, car une durée supérieure est un facteur de risque de dysfonction primaire du greffon. Une fois le décès constaté, une canulation fémorale a permis la mise en place de la CRN et de manière synchrone, l'équipe de chirurgie cardiaque a réalisé la sternotomie en collaboration avec l'équipe de prélèvement pulmonaire. Les greffons cardiaques et pulmonaires étaient prélevés de manière conventionnelle. Le cœur était placé sur machine de perfusion, le sang provenait de la banque du sang (6 à 7 culots globulaires pour chaque prélèvement). L'équipe arrivait une heure et demie avant la mise en salle d'opération du potentiel donneur afin de préparer la machine et filtrer le sang. Le cœur était ensuite perfusé ex-vivo pendant 4 heures sur la machine, avec évaluation du greffon.

Les 5 prélèvements ont été réalisés entre le 13 février 2021 et le 21 mars 2023. Les débits de la CRN étaient de 3,3 litres au moment de la canulation, de 3,2 litres après l'explantation du greffon cardiaque et de 2,9 litres avant l'arrêt de la CRN. Un cas d'échec de canulation artérielle fémorale par l'équipe locale a été enregistré (cas n°3 – dans ce cas, la cardioplégie a débuté avant la CRN, situation non conforme au protocole et au principe d'un PFS). Un échec de CRN a également été enregistré en raison d'un arrêt prématuré (cas n°5) survenu 15 minutes après l'explantation du greffon cardiaque par une hémorragie intrathoracique au moment du prélèvement du greffon pulmonaire. Les greffons abdominaux (reins) n'ont pas pu être greffés.

La ressuscitation du greffon sur machine se faisait dans le bloc opératoire (1 heure), suivie d'une évaluation du greffon sur la machine pendant 4 heures avec des prélèvements répétés du lactate artériel et veineux. Des prélèvements étaient réalisés toutes les 30 à 60 minutes (biopsie, plasma) pour l'analyse métabolomique.

Les arrêts des thérapeutiques ont été réalisés dans 4 situations sur 5 au bloc opératoire pour limiter la phase d'ischémie chaude fonctionnelle (entre 19 à 29 minutes). Pour le cas n°2, l'arrêt des thérapeutiques s'est fait en réanimation au même étage que le bloc opératoire avec 10 minutes de transfert, ce qui a entraîné 42 minutes d'ischémie chaude fonctionnelle. Le flush de la cardioplégie a été réalisé après la mise en route de la CRN. Les 5 cœurs ont pu être réanimés avec succès, avec des taux de lactate artériel en moyenne à 5,41 après 15 minutes et à 3,02 après 4 heures de perfusion ex-vivo. Il est intéressant de constater la décroissance du lactate (critère de viabilité myocardique) dans les 5 situations. L'extraction du lactate a été observée en moyenne entre 20 et 45 minutes après le début de la reperfusion. Le lactate artériel final était dans les 5 cas inférieur à 5. Ces cœurs auraient donc été transplantables. Les autres paramètres examinés ont été la pression moyenne de perfusion des greffons et le débit coronaire moyen. Les objectifs ont été maintenus dans les 5 situations, confirmant la qualité de la perfusion. Les analyses métabolomiques sont encore en cours.

Quels ont été les points forts ?

- Avoir une expérience sur le terrain du prélèvement cardiaque M3 en France en respectant les phases du protocole actuel ;
- Fort dynamisme des équipes de coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissu (support essentiel et facilitateur) ;
- Sensibilisation de la communauté médico-chirurgicale autour du greffon M3 cardiaque, avec un fort soutien de cette communauté.

Plusieurs difficultés ont été rencontrées :

- Période de fin de confinement Covid difficile pour l'activité de prélèvement ;
- La contrainte du prélèvement pulmonaire a été un frein majeur pour recenser les potentiels donneurs cardiaques, (cette contrainte était intégrée au PFS) ;
- Constat qu'un certain nombre de jeunes chirurgiens thoraciques ne connaissent pas ou mal les modalités du protocole M3 (nécessité d'avoir au minimum une formation à l'EFPMO) ;
- Le critère d'âge était restrictif et a restreint le nombre de propositions, mais la demande d'amendement pour élargir le critère d'inclusion en âge a été refusée par l'Agence : ces trois années ont été difficiles et « l'équipe n'a pas ressenti un fort soutien de l'Agence (recensement des centres, sensibilisation des équipes...) » selon le Dr. Guihaire. L'Agence a estimé que « *l'équipe aurait pu resserrer sa collaboration avec les centres les plus actifs sur les prélèvements des poumons de donneurs M3 afin d'accélérer l'obtention des deux cœurs manquants à votre procédure* », mais aurait pu aider l'équipe à le faire.

Le coût global de l'étude a été estimé à 352 000 euros et l'équipe a reçu une subvention de l'Agence de 30 000 euros dans le cadre de l'appel d'offres Recherche de 2020. Les modules de perfusion à usage unique ont été financés par TransMedics (0,49.06) à hauteur de 225 000 euros. S'y ajoutent les consommables, la pharmacologie, les produits sanguins et le fort investissement humain.

Quelles sont les perspectives ?

- Communiquer les analyses métabolomiques en 2024 ;
- Continuer à avancer avec le soutien de l'Agence dans les recommandations de pratiques par les sociétés savantes, sur les critères de sélection des donneurs, la procédure de prélèvement, les critères de sélection des receveurs ;
- Rédiger les notes d'information aux futurs patients receveurs ;
- Réfléchir aux règles d'allocation de ces greffons.

En conclusion, ces résultats sont favorables et ont répondu aux objectifs fixés, dans le respect du protocole M3 français, sans défaut d'instauration de CRN, avec une CRN stable jusqu'à l'explantation du cœur, aucun échec de ressuscitation cardiaque sur machine et aucun échec de perfusion ex situ sur machine. Ces cœurs étaient transplantables.

Le Président du CMS le remercie pour la clarté de sa présentation. Il propose de commencer les échanges par les questions médicochirurgicales et d'aborder ensuite les questions stratégiques.

Questions médicochirurgicales

Le Président du CMS demande si la troponine a été examinée et comment le flush cardioplégique initial a été réalisé. Il existe parfois une discordance entre la normothermie et la température réelle, qui peut faire une différence.

Julien Guihaire répond que dans la perfusion en temps réel, les cartouches d'automate de prélèvements biochimiques ne permettent pas de réaliser tous les tests. D'autres équipes ont étudié la troponine : elle augmente, mais sans corrélation avec la reprise de fonction et les équipes qui font de la transplantation cardiaque M3 ne l'examinent pas. Le flush cardioplégique initial a été réalisé avec du Plégisol. Un seul litre était flushé afin de préserver le cœur le temps de l'explanter, de l'instrumenter et de l'installer sur le module (25 à 30 minutes). La température était à 34°C.

Un membre note que les 5 donneurs étaient neurolésés et demande si cette sélection est volontaire. Des différences auraient-elles été constatées s'il s'était agi de post-anoxiques ?

Julien Guihaire précise qu'il y a eu un anoxique sur les 5 (arrêt cardiaque extrahospitalier). Avec ce type de patient, on peut craindre d'avoir des lésions myocardiques post-anoxique. L'évaluation de la fonction cardiaque et le délai versus l'évènement initial ou causal sont importants pour vérifier la récupération des fonctions cardiaques et envisager l'attribution du greffon. Les autres pays n'ont pas rapporté de différences entre les types de donneurs : les anoxiques ne sont pas plus à risque d'avoir une défaillance primaire du greffon dans les suites.

Un membre indique que les ischémies chaudes fonctionnelles de 30 minutes sont un vrai enjeu pour les équipes de réanimation dans le cadre des arrêts thérapeutiques au bloc opératoire. Il est important de bien préparer les équipes en amont et de les impliquer. Les soignants de réanimation ne se sentent pas à l'aise au bloc. Il faut également tenir compte de la présence des proches.

Julien Guihaire explique que le protocole ne pouvait pas imposer que l'arrêt des thérapeutiques se fasse au bloc opératoire. Il est recommandé que les proches puissent être présents jusqu'à la déclaration du décès. L'essai d'arrêt des thérapeutiques en réanimation a été concluant grâce au soutien des équipes.

Un membre demande quels détails techniques expliquent l'allongement du temps d'ischémie chaude dans le cas de l'arrêt des thérapeutiques en réanimation plutôt qu'au bloc.

Julien Guihaire explique que lorsque l'arrêt des soins se fait en réanimation, le décès est constaté en réanimation, la CRN de reperfusion abdominale est mise en place en réanimation et l'ischémie chaude est déjà commencée pour le cœur. Il faut ensuite transférer le patient au bloc opératoire pour initier le prélèvement d'organe. Compte tenu des différentes étapes du prélèvement, si le temps de transfert entre la réanimation, l'unité de soins critiques et le passage sur la table d'opération est supérieur à 10 minutes, il ne faut pas procéder au prélèvement.

Un membre estime que les 40 minutes annoncées pour ce cas sont déjà un exploit.

Julien Guihaire explique que les équipes n'ont pas fait jouer la montre.

Un membre demande si l'équipe a travaillé auprès de l'EFS avec l'Agence pour faciliter l'accès au sang perfusé ou si elle possède d'autres pistes pour obtenir du perfusât. L'accès au sang peut être bloquant.

Julien Guihaire indique que les équipes de transplantation souhaitant faire de la perfusion normothermique pour différents organes, elles peuvent avoir recours à deux sources : la banque du sang ou le donneur. En utilisant cette technologie sur un donneur EME, il faut faire une exsanguination avant le clampage pour obtenir 1 200 à 1 400 ml. Cela n'a pas de conséquence sur le prélèvement. Il est plus compliqué de prélever ce volume sur un patient PMO M3, car la CRN est difficile à stabiliser. Les autres pays le font, notamment dans la perfusion normothermique. Ces réflexions doivent encore être menées en France. D'autres technologies de perfusions ex-vivo existent, impliquant des machines de perfusion de préservation hypothermique (perfusion acellulaire nécessitant deux culots globulaires). Il n'y a pas à ce jour de données cliniques sur la réhabilitation d'un cœur M3 sur ce type de technologie, actuellement envisagée pour faire de la préservation prolongée.

Un membre est néphrologue et défend le développement des prélèvements sur donneur M3. Le taux d'échec de canulation et de CRN est déjà important dans le prélèvement des organes abdominaux : comment positionner ce prélèvement cardiaque qui nécessite une technicité encore supérieure ?

Julien Guihaire répond que l'implication des professionnels de la perfusion et de la canulation sur les prélèvements M3 permet de diminuer le taux d'échec. A l'Agence, un sous-groupe du Copil M3 travaille sur l'optimisation de cette CRN et sur l'implication des acteurs. Un sondage récent au sein de sa société savante a montré que l'implication des chirurgiens cardio-thoraciques dans les programmes M3 en France sera encore plus importante lorsqu'ils auront accès aux greffons cardiaques, car des professionnels de la canulation et de la perfusion seront présents. Canuler un patient en arrêt cardiaque nécessite un fort degré de technicité. Si ce geste est confié à des non-spécialistes, comme c'est le cas dans la plupart des centres, les taux d'échec seront élevés.

Un membre demande comment cadrer le protocole pour que les autres organes notamment abdominaux ne soient pas mis en danger pour le prélèvement.

Julien Guihaire assure que la préoccupation majeure de l'étude a été de ne pas mettre en péril le prélèvement à des fins thérapeutiques des autres organes. Cet objectif a été respecté dans 4 cas. Dans le 5^{ème} cas, il y a eu un arrêt prématuré de la CRN. Le problème ne s'est pas posé au moment de l'explantation du cœur, mais au moment du prélèvement des poumons par un chirurgien inexpérimenté sur le M3. Il n'a pas signalé l'accident hémorragique dans la cage thoracique et la CRN ne tournait plus. Le protocole doit être mieux encadré, notamment en préparant les chirurgiens au prélèvement M3.

Un membre (par chat) concernant les catastrophes lors des prélèvements, faut-il imposer une formation pour les chirurgiens thoraciques pour les prélèvements M3 ? Existe-t-il des différences techniques de partage auriculaire entre cœur et poumons dans le cas de prélèvements cardiaque M3 ?

Julien Guihaire répond qu'il n'existe pas de différence de partage cardiopulmonaire : il s'agit d'un prélèvement conventionnel. Il est convaincu que l'EFPMO devrait être un prérequis indispensable.

Un membre indique que la société de chirurgie thoracique et cardiovasculaire essaie de mettre en place un suivi pédagogique de tous les étudiants de 3^{ème} cycle et un EFPMO dans la formation, afin d'éviter les accidents actuels, avec ou sans prélèvement cardiaque et de les préparer à un prélèvement sur donneur M3, dont les gestes techniques sont différents de ceux d'un prélèvement sur mort encéphalique. Elle demande par ailleurs si les équipes internationales ont utilisé d'autres marqueurs que le lactate.

Julien Guihaire répond qu'il n'y a pas d'autre biomarqueur rapporté avec la perfusion normothermique. Cette étude ne démontre rien d'autre que la faisabilité de cette technique en France, sachant qu'elle fonctionne bien ailleurs. Un biomarqueur unique a l'avantage de la simplicité.

Un membre indique, concernant l'EFPMO, que le partenariat avec l'Agence a été renforcé : la formation est désormais intégralement prise en charge par le département formation de l'Agence, ce qui permettra de diffuser l'enseignement et d'en faire une entité de formation. Il espère que deux sessions par an pourront être organisées, de manière à toucher la totalité des chirurgiens greffeurs et notamment thoraciques, moins nombreux que les abdominaux. La formation des chirurgiens thoraciques sera renforcée.

Un membre estime que cette étude montre qu'il est possible d'intégrer ce protocole dans le cadre réglementaire français. Concernant les échecs de canulation sur un donneur M3, il considère qu'il faut aller encore plus loin que l'EFPMO et envisager une certification des équipes pour la canulation et le développement du concept de CRN mobile. Pour réduire les échecs, les équipes doivent être très entraînées.

Questions stratégiques

Un membre salue l'admirable travail réalisé, dans des conditions souvent difficiles. Il confirme l'intérêt de former les chirurgiens qui prélèvent sur des M3 avec l'EFPMO. Néanmoins, tout comme en 2020, il ne comprend toujours pas la raison d'être de ce protocole sauf à ce que les cœurs de M3 soient différents en France. Il comprend qu'il faut intégrer ce protocole au protocole français, mais il y a eu plus de 500 transplantations cardiaques M3 dans le monde et la France en a fait 5 pour en confirmer la faisabilité. Certes la métabolomique est intéressante. Il a l'impression que l'on a donné « un os à ronger » pendant 3 ans. Il faudra à présent réfléchir sur l'ouverture des centres, les techniques à choisir selon les cas présentés... le problème demeure.

Le Président du CMS estime que tous les acteurs sont convaincus qu'il faut l'intégrer, mais à quel rythme et comment simplifier les contraintes bureaucratiques.

La Directrice générale rappelle que ces contraintes vont dans l'intérêt des patients. Elle rappelle que deux reins ont été perdus... Il est nécessaire de trouver le bon cadre pour avancer sur ce sujet et ne pas faire uniquement de M3 cardiaque.

Un membre se pose les mêmes questions qu'un autre membre. Autant de persévérance et d'investissement pour des résultats connus dans la littérature... Elle demande s'il existe une particularité sur les oppositions au prélèvement de cœur dans le cadre du M3.

Julien Guihaire répond qu'il n'en connaît pas.

Un membre confirme s'être posé les mêmes questions sur la pertinence de ce protocole. Il insiste toutefois sur le fait qu'il existe peu d'endroits dans le monde ayant le même cadre réglementaire que celui de la France. Il fallait examiner comment intégrer le M3 cœur en respectant le prélèvement des autres organes, en respectant la procédure et en modifiant le moins de choses possibles. Le grand mérite de ce protocole est de montrer qu'en respectant à la lettre le protocole français, on peut intégrer le prélèvement cardiaque sans perdre d'autres organes.

Isabelle Martinache demande, si le cœur ne peut pas être utilisé pour une greffe, s'il peut être réorienté vers une banque de tissus et être utilisé pour une greffe de valves cardiaques.

Julien Guihaire confirme que cela est déjà fait dans certains centres.

François Kerbaul remercie Julien Guihaire de son implication. Ce travail a été initié en 2019 avant la crise sanitaire. A l'issue d'une réunion le 21 mars 2019 regroupant les membres de l'Agence et plusieurs professionnels dont certains sont présents aujourd'hui, la décision collégiale a été prise d'initier ce PFS, actée par un compte rendu et suivie d'une mise en œuvre (interrompue par la pandémie de Covid). L'Agence a été récemment sollicitée par la SFCTCV par courrier et a joint le compte rendu de cette réunion à sa réponse. Ce protocole a été mené dans des conditions difficiles, Julien Guihaire a porté la bonne parole dans 31 centres. Certains ont manqué à l'appel et ce protocole s'est finalement déroulé dans trois centres. Il aurait pu être élargi à des centres ayant des activités plus intenses.

Il ne rejoint pas Julien Guihaire sur le fait que l'Agence n'a pas pris une part active dans ce protocole. Si l'Agence avait voulu mettre un frein à ce protocole, elle l'aurait fait. Tous les appels sont en effet partis du PNRG. L'Agence n'a pas été inerte. Les recrutements initiés sont essentiellement des cérébrolésés : dans la vraie vie, 60 % des M3 sont des patients anoxiques (admis en réanimation pour un arrêt cardiocirculatoire récupérés et qui en subissent un second dans les suites de l'arrêt des thérapeutiques). Ce protocole a inclus des patients plutôt jeunes : dans le M3, on inclut des patients pouvant être âgés de plus de 70 ans. Enfin, sur

les 5 cas, 2 incidents ont été rapportés : un incident de canulation avec une cardioplégie réalisée avant la mise en œuvre de la perfusion normothermique, un incident de gestion de la CRN. Un groupe de travail national va diffuser de nouvelles recommandations sur la gestion de la CRN et des incidents de canulation, qui doivent être réalisées par des sachants. Enfin, il insiste vivement sur le fait qu'un PFS ne peut pas être priorisé versus une activité de répartition et de prélèvement d'organes à but thérapeutique. Il faut s'assurer que les autres organes prélevés au décours de l'activité restent en bon état. Julien Guihaire peut compter sur l'Agence pour avancer.

La Directrice générale confirme qu'il n'y a eu aucun blocage de la part de l'Agence et que ce PFS n'était pas un « os à ronger ». Il a duré trois ans à cause de la crise sanitaire, et il n'était pas prévu qu'un nombre aussi faible de centres entre dans ce protocole. Cette situation révèle un besoin de maturation de la communauté médico-chirurgicale sur ce sujet. Elle entend les demandes des chirurgiens cardiaques, mais également les interrogations des réanimateurs et des autres chirurgiens préleveurs et greffeurs. Les données internationales sont probantes, mais les contextes des M3 sont très différents de ceux de la France (l'Angleterre arrête les réanimations beaucoup plus vite qu'en France) et les transpositions ne sont pas si évidentes. Le contexte réglementaire est complexe et prudent : l'ensemble des acteurs doit agir collectivement. Cette étude de faisabilité était nécessaire et a permis de montrer les risques (temps de transfert au bloc opératoire, durée d'ischémie chaude...) et la nécessité d'appliquer des critères de qualité. Un groupe de travail va être lancé pour travailler sur les conditions de mise en œuvre, de sécurité et de validité de la suite de ce protocole pour rassurer le ministère et obtenir son accord. Le cadre réglementaire doit être respecté.

Le Président du CMS demande quelles sont les prochaines étapes pour intégrer ces données dans le cadre réglementaire et quel en est le calendrier, afin de donner une visibilité à la communauté.

La Directrice générale indique que le groupe de travail Cœur et le Copil M3 vont travailler à ajuster le protocole, sachant que moins il dérogera au protocole M3 actuel, plus vite il sera accepté. Les échanges de la matinée permettent d'apporter quelques garanties (formation des professionnels...). Le protocole proposé par le groupe de travail Cœur et le Copil sera ensuite soumis au CMS puis au Conseil d'orientation.

François Kerbaul précise que la première étape consiste à renouveler le Comité de pilotage M3 au cours de l'été pour avoir de nouveaux membres dès septembre-octobre 2023. Au sein de ce Copil, un groupe de travail dédié sur cette thématique sera mis en place. Le Copil sera renforcé d'une vision cardiologique médicale (qui prélever, pour quel receveur, quels critères d'allocations, quid de la réhabilitation et de la perfusion cardiaque, comment les financer...). Les étapes suivantes impliqueront le CMS, le Conseil d'orientation et enfin la modification de l'arrêté. Le process pourra probablement prendre 18 mois, voire plus. L'Agence sera fortement impliquée : plus le dossier présenté au ministère sera solide et argumenté, plus il aura de chances de passer rapidement.

La Directrice générale ajoute que le sujet modifiera la liste des organes pouvant être prélevés sur patient au cœur arrêté. L'Agence préparera le terrain en amont et pourra donner un calendrier en septembre 2023.

Un membre demande ce qui sera fait en attendant, face au risque de perte d'expérience technique.

La Directrice générale explique qu'en l'absence d'autorisation, le cadre réglementaire ne permet pas de poursuivre cette activité. Il faut pouvoir rassurer la tutelle pour sortir les textes le plus rapidement possible. Les sujets doivent être débattus dans les instances et les équipes peuvent réfléchir aux ajustements de protocole.

Michel Tsimaratos confirme que la loi interdit aujourd'hui en France de faire un prélèvement cardiaque sur un M3. Dès que le Copil sera constitué et s'il dispose d'éléments clairs, l'Agence pourra proposer un protocole au CMS en deux mois. En attendant, l'Agence continue à promouvoir le don pour éviter des décès de personnes en liste d'attente. Ce travail remarquable répond à un besoin et une demande de l'organisation nationale et non de l'Agence de la biomédecine. Les conclusions du Copil seront présentées au CMS afin qu'il juge de leur pertinence médicale et scientifique puis elles passeront devant le Conseil d'orientation. L'Agence sera ensuite en mesure d'écrire la modification de l'arrêté. Le ministère ne s'engagera pas sur une modification

d'arrêté qui ne tiendrait pas compte de ses demandes de 2019, à savoir une étude de faisabilité en France, aujourd'hui disponible.

Le Président du CMS remercie Julien Guihaire et son équipe de l'énorme travail qu'ils ont fourni et espère que les travaux avanceront rapidement pour proposer au ministère une modification de l'arrêté sur les M3.

François Kerbault : ajoute que l'Agence a besoin de l'implication des sociétés savantes pour réfléchir aux différents sujets qu'il a évoqués. L'union des forces permettra d'aller plus vite.

SAISINES

n° 2023-G-03 : Modifications des protocoles de greffes dérogatoires donneurs VHC et VHB positifs (Dr Corinne Antoine)

Corinne Antoine indique que cette saisine consiste à valider les propositions issues d'un important travail du collège d'experts « Greffes dérogatoires » créé en 2015 sous la responsabilité de l'Agence, suite aux recommandations de l'arrêté relatif au prélèvement sur donneurs ayant des marqueurs positifs pour le VHC. Il faut peser le risque de transmission d'infection virale par le donneur et de développement d'une pathologie potentiellement sévère chez le receveur face au bénéfice de la greffe sur des patients dont le pronostic vital est engagé. S'ajoutent à l'équation les difficultés d'accès à la greffe et de pénurie d'organes, les contraintes logistiques de temps et de performance des examens microbiologiques qui ont été longtemps un frein pour avancer sur la problématique des greffes dérogatoires. Enfin, cette saisine est proposée dans un contexte d'innovations thérapeutiques majeures dans les traitements curatifs anti-infectieux (VHC).

Elle évoque les recherches obligatoires d'infections transmissibles au moment d'un prélèvement sur donneur vivant ou décédé, les notions d'autorisation à prélever et greffer et de greffes dérogatoires. Depuis l'ouverture sur le VIH (arrêté de 2021) et l'ouverture pour le Sars Cov 2 depuis janvier 2023, seules restent les interdictions de donneur HTLV 1 et 2 positifs (la France est un des rares pays d'Europe à les interdire).

Un dispositif dérogatoire pour le VHB et le VHC a été mis en place dès 1997 pour quelques organes (cœur, poumons, foie) et pour le don de moelle osseuse. Un arrêté spécifique a été publié en 2005 étendant la dérogation d'interdiction aux greffes rénales, uniquement chez les patients présentant une infection virale C active. Entre 2005 et 2010, 24 protocoles ont été mis en place sous l'égide de l'AFFSAPS (désormais ANSM) en greffe d'organes et de moelle pour récolter des informations concernant le devenir des receveurs de greffons porteurs du marqueur anticorps anti-HBc+ de l'hépatite virale B. En 2010, l'exploitation des données de ces protocoles par l'Agence de la biomédecine a permis d'élaborer un nouveau cadre réglementaire en 2011, dans lequel le recours à des greffons AgHBs+ restait interdit pour la greffe rénale et celui des greffons issus de donneurs anticorps anti-HBc+ devenait dérogatoire dans certaines conditions. En 2011 a été publié un arrêté majeur sur la détection obligatoire du génome viral pour le VHB, le VHC et le VIH. Il n'a toutefois pas pu être mis en place immédiatement, car les laboratoires ne possédaient pas l'automate permettant de faire l'examen en urgence pour un seul échantillon. Le résultat de cet examen a pendant longtemps été rendu rétroactivement après la greffe. Suite à un rapport de l'Agence de la biomédecine sur le devenir des greffes d'organes réalisées entre 2005 et 2014 issues de donneurs VHC+, le cadre réglementaire du VHC a été modifié en 2015, sur proposition de l'Agence et de son CMS, et a permis de proposer des greffons non virémiques à des patients VHC+ virémiques ou non.

Le dispositif « greffes dérogatoires » concerne donc le VHC, le VHB et le VIH depuis 2021 et cible uniquement les patients dont le pronostic vital est engagé, le caractère urgent étant laissé au jugement du professionnel en charge du patient sur liste d'attente. Il ne doit pas y avoir d'alternative thérapeutique appropriée, le patient doit être informé et consentant (spécifié dans CRISTAL). La loi prévoit également une prise en charge thérapeutique et un suivi post-greffe appropriés.

Une des raisons pour lesquelles la modification de l'arrêté est demandée est la modification de la qualification virologique des donneurs. Les examens sont désormais réalisés dans tous les laboratoires hospitaliers

accrédités pour la sécurité sanitaire de tous les donneurs décédés et vivants, avec des délais de rendu du DGV de 3 heures (grâce à l'acquisition d'un automate de haute performance par ces laboratoires).

Le potentiel de donneurs n'est pas négligeable. Pour l'antigène HBs+ il est de 1,17 % en Ile-de-France (140 donneurs) et 3 % pour le VHC (400 donneurs) pour la période 2000-2021.

Depuis l'arrêté de 2015 relatif au VHC, le donneur présentant une sérologie VHC positive doit avoir un statut virémique connu ainsi que le niveau de fibrose du greffon hépatique (le taux de fibrose devant être inférieur à F2). A ce jour, l'arrêté ne concerne que les donneurs vivants et les donneurs en état de mort encéphalique, et exclut les donneurs décédés après arrêt circulatoire.

En cas de donneurs EME, le receveur doit avoir une sérologie VHC positive, il peut être ou non virémique et doit être informé et consentant pour recevoir un greffon issu d'un donneur VHC+, dans le principe des greffes dérogatoires. Si le DGV (virémie) est négatif, le greffon peut être proposé à un receveur consentant, présentant ou non une charge virale VHC détectable. Si le DGV du donneur est positif ou n'est pas connu au moment de l'attribution, le greffon ne peut être proposé qu'à un receveur ayant une sérologie VHC positive et virémique. L'équipe de greffe doit elle-même vérifier la persistance de cette virémie puisque CRISTAL n'envoie plus de warnings sur l'obligation de mise à jour du statut virémique du receveur.

Pour le donneur vivant, si la charge virale est négative avec une guérison confirmée, le greffon peut être proposé à un patient présentant une sérologie VHC positive ou négative. Le donneur doit donner son accord pour la divulgation de son statut VHC+ au receveur, et celui-ci doit être informé et consentant pour ce type de greffon. Si le prélèvement a lieu dans un délai trop court (< 3 mois) ou inconnu par rapport à la date de négativation de la virémie, soit il faut attendre 3 mois de virémie négative, soit le receveur doit avoir lui-même une sérologie VHC positive pour le VHC.

La France prélève environ 50 donneurs en état de mort encéphalique VHC+ par an : 70 à 75 % de ces donneurs recensés sont non virémiques (versus 40 % auparavant) grâce à la diffusion des traitements visant à éradiquer le VHC. Seulement 10 à 15 sont prélevés dont 0 à 1 virémique pour 270 receveurs en attente de greffe rénale actifs sur liste et VHC+, dont 15 % sont déclarés virémiques dans CRISTAL.

La proposition du groupe d'experts est la suivante :

1. Que tous les donneurs VHC+ soient définis comme non virémiques ou virémiques sur la base du DGV.
2. Que les donneurs dont la charge virale VHC est indétectable (DGV VHC négatif) doivent être considérés comme non infectés, avec la possibilité de proposer les greffons issus de ces donneurs non virémiques à des receveurs naïfs pour le VHC (sérologie VHC négative), informés et consentants, sous réserve d'une surveillance spécifique (PCR VHC à M3, M6, M12, M18 et M24) et d'un suivi approprié. Le groupe d'experts a examiné les risques encourus par les patients : il n'y a eu aucun cas de faux négatifs ces dernières années grâce aux fortes exigences françaises et européennes de performance des tests PCR. En cas de transmission exceptionnelle du VHC au donneur, les thérapies antivirales C sont très efficaces sur une période de quelques semaines.
3. Le reste du protocole est inchangé et les greffons virémiques ne sont toujours proposables qu'aux patients virémiques.
4. Que la biopsie hépatique ne soit plus obligatoire, sur la base d'un argumentaire solide et joint à la saisine.
5. Que ce protocole soit étendu à l'identique au programme DDAC M3.

La deuxième partie de la saisine concerne le VHB. Il existe deux profils infectieux :

- Le profil des donneurs antigène HBS+ et/ou DGV+ (donneur répliquant potentiellement virémique, avec des charges virales souvent faibles), avec un risque d'hépatite B sévère même en présence d'anticorps anti-HBS circulants chez le receveur. L'arrêté prévoit l'utilisation de ces greffons uniquement pour les patients en attente de foie, cœur ou poumons, mais pas de reins. Il ne s'agit pas d'une dérogation, mais d'une proposition de foie, cœur et poumons en urgence vitale et absolue.

- Le second profil est celui des donneurs Ac anti-HBC + isolé, avec un DGV négatif (profil d'infection latente) : le receveur, notamment de foie, a un risque de résurgence de réplication de l'HBV à partir de l'ADN viral super enroulé présent dans le noyau des hépatocytes du greffon hépatique. Si le donneur est anti-HBC+ avec un DGV négatif, il s'agit alors d'un dispositif dérogatoire pour la greffe hépatique. Le médecin doit informer son patient, privilégier si possible un patient déjà Ac Anti-HBC positif, et lui proposer une prophylaxie post transplantation de longue durée. Pour les autres organes, le processus est également dérogatoire. L'équipe doit informer le patient idéalement vacciné ou ayant des antécédents d'infection avec une prophylaxie de plus courte durée. Lorsque le donneur est anti-HBC+ et anti-HBS+, le processus n'est plus dérogatoire pour les organes autres que le foie.

La proposition consiste à :

- Faire en sorte que les reins des donneurs Ag -HBS+ soient également prélevés et greffés pour les receveurs en attente de greffe rénale porteurs de l'antigène HBS : en effet, ces patients vont recevoir un traitement de prévention de la réactivation virale B à vie. Le fait qu'ils reçoivent un greffon positif ou négatif pour l'Ag-HBS ne change rien à leur prise en charge thérapeutique post transplantation ;
- D'étendre aux donneurs DDAC M3 d'une manière générale l'ensemble du dispositif ;
De supprimer l'échantillonnage de tissus hépatiques en place depuis 2010, qui n'a jamais été utilisée.

Le principe de la gestion des greffes dérogatoires dans le cadre d'arrêtés rend difficile et longue l'évolution des pratiques en fonction de la mise à disposition de techniques et/ou traitements innovants. L'exemple récent des recommandations publiées par le Haut Comité de la Santé Publique sur le Sars-Cov-2 ou le VHE suite à un rapport détaillé du comité en charge la Sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch) pourrait servir d'exemple pour la réglementation des risques de transmission d'agents infectieux par les greffons.

Un membre demande des précisions sur la diminution constatée entre 2021 et 2022 (de 89 % à 31%) de foies prélevés pour le VHC.

Corinne Antoine confirme qu'il y a eu un grand nombre de refus de greffons hépatiques en 2022 qualifiés sans opposition, mais non prélevés, sans qu'elle en sache la raison. Les effectifs restent limités. Elle rappelle que le nombre de patients inscrits en liste d'attente pour cirrhose virale C est passé de 200 à 30. L'utilisation large du traitement antiviral C a permis de n'avoir quasiment que des donneurs non virémiques et a quasiment fait disparaître les patients inscrits pour cirrhose virale C de la liste d'attente, ce qui a permis de redistribuer ces greffons vers des receveurs inscrits pour d'autres pathologies. Les retransplantations pour récurrence aiguë de l'infection virale C sur le greffon ont également disparu. Un travail de l'Agence et de professionnels du groupe de travail Greffes dérogatoires décrivant l'impact des traitements visant à éradiquer le VHC sur l'amélioration de l'accès à la greffe pour les receveurs en attente de greffe hépatique est sous presse.

Un membre demande si l'inutilité de la biopsie hépatique pour le VHC est liée au fait que la virémie via PCR suffit à établir le statut actif ou non du VHC et que la corrélation est étroite entre une PCR faite sur biopsie et une PCR faite sur sang.

Un membre répond négativement. La charge virale obtenue par DGV évalue l'activité de la maladie virologique (les greffons virémiques sont attribués uniquement à des patients eux-mêmes virémiques). La biopsie évalue quant à elle la qualité de l'organe en greffe hépatique et la présence éventuelle d'une fibrose. La biopsie hépatique initialement demandée est en réalité très critiquable, car l'examen ex-temporane pour déterminer le degré de fibrose est très challengé dans la littérature. Par ailleurs, cette biopsie obligatoire fait perdre du temps en termes de prélèvement et allonge la durée d'ischémie froide. Aujourd'hui, il existe des moyens techniques pour évaluer autrement la qualité du greffon hépatique autres que la biopsie. Le chirurgien pourra proposer la biopsie en cas de doute.

Un membre demande s'il est possible d'avoir une PCR hépatique positive chez un patient guéri.

Un membre répond que ce sujet est controversé, sans données formelles sur des infections par hépatite C par le greffon sans que les patients soient virémiques. La sensibilité des différentes techniques utilisées pour mesurer la charge virale dans le sang peut jouer. Les experts estiment que le risque est très faible et qu'il

existe des traitements très puissants qui permettent une guérison dans 95 % des cas en première ligne et 100% des cas en deuxième ligne de traitement en cas de transmission.

Le Président du CMS invite le CMS à voter.

Le CMS émet un avis favorable à l'unanimité des votants sur la saisine n° 2023-G-03 « Modifications des protocoles de greffes dérogatoires donneurs VHC et VHB positifs ».

n° 2023-G-04 : Nouvelle version du protocole national de prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht (V10) avec ajouts de nouvelles fiches de procédures intégrant les propositions du groupe technique CRN (Dr Corinne Antoine)

Corinne Antoine indique que cette saisine vise à proposer des modifications à la version 10 du protocole national donneur décédé catégorie III de Maastricht. Elle rappelle l'historique de construction du protocole. En 2005, la loi Leonetti cadre la fin de vie au plan réglementaire et un arrêté autorise le don d'organes en cas de décès par arrêt cardiaque et respiratoire persistant, en dérogation du cas habituel de décès à cœur (état de mort encéphalique). La Commission parlementaire sur la loi de bioéthique s'est emparée du sujet en 2010 et a auditionné un grand nombre de professionnels, notamment de la réanimation et a jugé nécessaire que les comités d'éthique se saisissent de la question et réfléchissent aux conditions de réalisation de ce type de prélèvement en France. Il s'en est suivi un avis favorable du CCNE en 2011 et de plusieurs Comités d'éthiques (SPAR, CRLF...) l'année suivante. Ces réflexions ont été présentées à l'OPECST au sein de l'Assemblée nationale. Pour entamer la phase opérationnelle, l'Agence a mis en place un COPIL composé à 70 % de médecins issus de la réanimation médicale – de l'anesthésie-réanimation – de la médecine d'urgence et de professionnels des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus et d'équipes de transplantation. Ce COPIL a rédigé un protocole national allant du recensement à la greffe. Il a été présenté au CMS et au Conseil d'orientation en 2014 avant d'être mis en place. Le premier prélèvement d'organe suivi de greffes a eu lieu en janvier 2015 durant phase pilote de 18 mois sur 5 centres, dont le bilan a été très positif. Des autorisations ont ensuite été mises en place sur tous les centres hospitaliers autorisés à prélever des organes et qui souhaitaient l'étendre au programme DDAC M3. Sous l'impulsion du COPIL et après avis favorable du CMS, de nombreuses évolutions ont été mises en place ces 7 dernières années comme :

- L'avenant pour autoriser le prélèvement et la greffe pulmonaire en 2016,
- L'avenant pour autoriser le prélèvement et la greffe de pancréas en 2018,
- La hausse de l'âge du donneur à 70 ans,
- L'allongement des délais d'asystolie grâce à la mise en place systématique de la CRN,
- L'élargissement des critères de sélection des greffons hépatiques en 2021 sous conditions d'une perfusion hypothermique oxygénée (hausse de 45 % de prélèvements hépatiques M3 en 2022).
- Enfin, les sociétés de réanimation pédiatrique ont proposé des critères (âge, poids...) pour inclure des donneurs de moins de 18 ans cérébrolésés.

Depuis janvier 2023, 52 centres sont inclus dans le protocole national. 14 % des donneurs décédés prélevés d'un organe relèvent de la catégorie 3 de Maastricht. 33 % ont 60 ans et plus. 60% sont décédés d'un arrêt circulatoire préalable d'environ 30 minutes (essentiellement les moins de 50 ans).

Le protocole français impose le recours à la CRN, comme en Italie et en Norvège et contrairement à d'autres pays. Les différences sont significatives sur la survie des greffons rénaux et hépatiques et les autres pays (Royaume-Uni et Espagne) souhaitent étendre le recours à la CRN mais sont bloqués par l'absence de financement national spécifique.

Pour mémoire, l'objectif de la CRN est double :

1. De prévenir la reperfusion cérébrale. Le diagnostic de décès après arrêt circulatoire a été prononcé, mais la reperfusion cérébrale « accidentelle » avec ou sans reprise d'activité cardiaque remet en question le décès par arrêt circulatoire. De nombreux éthiciens considèrent qu'il s'agit d'une remise en cause de la règle du donneur mort (The dead Donor rule¹) avant de réaliser un prélèvement d'organe. Cet impératif

¹ The dead donor rule and organ transplantation. Truog RD, et al. N Engl J Med. 2008

de « non reperfusion cérébrale » fait l'objet de recommandations internationales y compris de l'OMS : le cerveau ne doit pas être reperfusé à l'occasion d'une CRN.

2. D'améliorer significativement la qualité des greffons et les résultats des greffes rénales, hépatiques et pancréatiques.

La mise en place de la CRN a eu impact très positif sur l'acceptation du programme DDAC M3 par les médecins réanimateurs. En 2022, 83 % des arrêts des thérapeutiques actives (ATA) en cas de donneurs DDAC M3 ont été réalisés en chambre en réanimation. La mise en œuvre des ATA au bloc opératoire et les prélèvements en laparotomie rapide peuvent poser des problèmes d'ischémie chaude et la CRN offre un bon compromis pour faciliter la présence des proches lors de la phase d'arrêt des thérapeutiques, sans avoir à se précipiter vers la salle d'intervention et donc sans modifier profondément l'accompagnement et les soins de fin de vie dans le respect et la dignité. Enfin, l'équipe de réanimation en charge de la décision d'ATA est également celle en charge de l'arrêt des thérapeutiques actives et cela évite qu'elle se déplace au bloc. En 2022, 64,5% des proches souhaitaient être présents au moment du décès et ce chiffre est plus élevé en cas de donneurs jeunes. Il est de 14 % si l'ATA est réalisée au bloc opératoire, le plus souvent en cas de prélèvement pulmonaire, l'organisation des blocs en France ne permettant pas en pratique la présence des proches lors de l'ATA.

Ce programme est en difficulté, car le taux d'opposition ne fait qu'augmenter : il avoisinait 30-36 % avant 2019 (30-33 % pour les morts encéphaliques) et atteint 42% en 2022. Cette hausse impacte directement le taux de conversion (nombre de donneurs prélevés sur le nombre de donneurs recensés) qui a atteint 38,6% en 2022. Le chantier prioritaire porte sur ce taux d'opposition. Certains centres ont des taux d'opposition de moins de 25 % en mort encéphalique, mais un taux supérieur à 80% en cas de donneurs DDAC M3. L'annonce anticipée aux urgences n'explique pas cet écart. La problématique est peut-être liée au ressenti des réanimateurs au cours des entretiens avec les proches et la manière de les mener. L'Agence a mis en place une formation de niveau 2 pour travailler sur cette problématique d'entretiens. Il est difficile d'agir sur les 13 à 15 % de non-prélèvement pour raisons médicales (tumeurs, maladie chronique ...). Le second chantier est d'agir sur le troisième motif d'échec de procédure, l'incident de CRN, responsable de 5 à 10 % des motifs de non-prélèvements. Cet échec entraîne des arrêts de procédure (20 à 40 par an) liés au dépassement du temps d'ischémie chaude mais aussi à des dysfonctionnements précoces ou tardifs des greffons. Une étude réalisée en 2022 identifie une corrélation significative entre le temps d'asystolie et le risque de non-fonction primaire ou le risque de reprise retardée de fonction (avec recours à la dialyse) après greffe rénale en contexte DDAC M3.

Pour répondre à cette problématique, l'Agence a mis en place un groupe technique pour travailler :

- Sur les incidents de CRN afin de les diminuer, d'améliorer le taux de conversion et ainsi augmenter le nombre de greffons éligibles pour la greffe,
- Sur les conditions nécessaires pour la mise en place d'équipes mobiles de CRN pour concentrer la compétence et l'expérience sur des équipes entraînées mais aussi élargir ce protocole à des centres n'ayant ni l'expertise ni l'équipement nécessaires à la CRN.

Ce groupe technique a obtenu un soutien :

- De la SFCTCV qui a rédigé plusieurs recommandations sur les aspects techniques de pose de CRN et sur les conditions nécessaires à la mise en place d'une équipe mobile.
- D'infirmiers perfusionnistes de la SFAC pour optimiser la phase de perfusion.

3 groupes thématiques ont été mis en place : technique et maintenance de la CRN, comment mettre en place, développer et financer des projets de CRN mobile, travailler sur le recueil des incidents et des thesaurus et proposer des améliorations.

Plusieurs fiches ont été élaborées :

- Dans celles faisant référence à l'âge du donneur, la notion d'extension aux donneurs de moins de 18 ans a été insérée (sous réserve des conditions posées par la société française de pédiatrie) ;

- Une procédure « Optimisation des donneurs avant arrêt des thérapeutiques actives » a été ajoutée ;
- Une fiche de checklist avant d'initier la pose de CRN (la SFCTCV a proposé de compléter deux procédures en recommandant de passer à la pose chirurgicale) ;
- Une procédure de déclaration des incidents de CRN ;
- Mise en place et fonctionnement d'une équipe mobile de CRN.

Cette saisine comprend la modification de plusieurs fiches existantes et la création de 4 fiches de procédures dans le protocole DDAC M3 qui intégreront la V 10 du protocole national au cours du 4^{ème} trimestre (après validation par le Conseil d'orientation sur les donneurs pédiatriques). Le protocole n'est pas modifié concernant les modalités de recensement, d'entretien des proches, du bilan de qualification, de déclaration de décès... L'approbation du CMS est nécessaire, car ce guide est un protocole national sous la responsabilité de l'Agence.

Le Président du CMS remercie les différents acteurs de l'énorme travail fourni en amont.

Un membre y est très favorable, notamment à une équipe de CRN mobile, mais signale qu'il sera difficile à appliquer face aux difficultés logistiques quotidiennes. A Rennes, le délai pour réaliser une chirurgie cardiaque conventionnelle est de 7 mois. Les équipes ne peuvent pas annuler un programme froid pour faire un M3, faute de perfusionnistes en nombre suffisant, d'UMAC, de financements...

Le Président confirme que ces difficultés sont partagées par toutes les équipes.

Corinne Antoine rappelle que le forfait couvrant l'activité de prélèvement d'un donneur d'organes en cas de donneurs DDAC M3 est le double du forfait mort encéphalique et intègre la mobilisation des moyens de l'hôpital pour l'hôpital. Le recours à la CRN est aujourd'hui financé en interne et l'Agence cherche à financer la mobilisation de personnels et de moyens en dehors de l'hôpital et travaille avec la DGOS sur les modalités d'un soutien financier spécifique aux équipes mobiles de CRN,

Un membre demande si des discussions ont déjà eu lieu sur les relations avec les UMAC.

Un membre précise que la SFCTCV recommande de s'appuyer sur les UMAC existantes qui pratiquent au quotidien la canulation dans un format identique à celui requis pour une CRN. Si l'UMAC n'existe pas, la SFCTCV incite à développer des unités mobiles. Les UMAC ont l'habitude de se déplacer en urgence pour mettre des ECMO en place. Il s'agit ici de la mise en place d'une ECMO programmée, ce qui facilite l'organisation et ne nécessite pas de moyens supplémentaires. Il est rationnel de s'appuyer sur les UMAC pour optimiser les résultats de la canulation : les échecs liés au percutané observés actuellement dans les CRN sont liés au fait que les gens s'affranchissent de leur manque d'expérience en canulation en faisant du percutané. Si des financements peuvent être obtenus pour mettre en place des équipes mobiles CRN, il conviendra également d'en demander pour les UMAC.

Un membre note que le chirurgical est plus efficace que le percutané, mais que les recommandations laissent la porte ouverte au percutané. Certaines équipes sont inexpérimentées en percutané et vont se lancer dans la canulation pour le M3. Il faut pouvoir s'assurer que ces équipes ont suffisamment de formations et d'expérience et il salue l'idée d'une certification.

Corinne Antoine précise que l'Agence est très vigilante sur les protocoles lors des visites d'autorisation. L'Agence éprouve de grandes difficultés à faire passer le message sur les notions de séniorisation et d'anticipation pour ces gestes très techniques, parfois laissés aux internes.

Le Président confirme qu'il s'agit d'une forme d'héritage culturel en chirurgie cardiaque de laisser les canulations des vaisseaux aux plus jeunes. La canulation périphérique chez ce type de patient est un vrai geste chirurgical qui doit impérativement être séniorisée.

Le Président du CMS invite le CMS à voter.

Le CMS émet un avis favorable à l'unanimité des votants sur la saisine n° 2023-G-04 « nouvelle version du protocole national de prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht (V10) avec ajouts de nouvelles fiches de procédures intégrant les propositions du groupe technique CRN ».

n° 2023-G-05 : Définition des thèmes de l'AOR 2024 (Nicolas Chatauret)

Le Président du CMS insiste sur la nécessité d'avoir un maximum de membres physiquement présents lors de la réunion qui débattera de la sélection des dossiers.

Nicolas Chatauret indique qu'en 2023, l'Agence a reçu 85 projets dont 84 éligibles. 330 experts ont été sollicités pour les évaluer et 107 ont accepté (taux de refus de 67 %). 29 projets ont été discutés et 22 retenus dont 2 utilisant les données de CRISTAL (en 2022, 20 projets discutés et 17 financés). Les financements sont passés de 400 000 euros en 2022 à 600 000 euros en 2023. Le montant moyen attribué a ainsi augmenté et s'établit à 27 200 euros par projet. 6 projets ont été labellisés avec 5 000 euros. Hors projets labellisés, le financement moyen est de 35 000 euros (1,5 fois celui de 2022). Sur les 84 projets éligibles, 3 projets ont relevé des SHS (thème 1), 19 projets du thème 2, 17 projets du thème 3, 25 projets du thème 4 et 20 projets du thème 5. Parmi les projets retenus, aucun projet du thème 1, 8 du thème 2, 2 du thème 3, 7 du thème 4 et 5 du thème 5. La majorité des projets reçus concerne les CSH, le foie et le rein : 2 projets cœur, 1 projet sur la greffe d'utérus, 2 projets sur la greffe de cornée, 4 projets de CSH, 1 projet sur les donneurs, 5 projets pour le foie, 2 projets pour le iléo-pancréas, 4 pour le rein et 1 concernant le rein et le foie. Le montant le plus important accordé l'a été aux 4 projets rein.

Il s'agit aujourd'hui de définir les thèmes de l'appel d'offres Recherche et Greffe 2024. Les modifications seront soumises pour validation au Conseil d'orientation de septembre 2023 pour une ouverture de l'appel d'offres 2024 début octobre 2023 avec une date de clôture fixée au 14 décembre 2023 et une réunion de sélection des projets en mars 2024.

Les thèmes 2023 avaient été légèrement modifiés versus 2022 :

- Thème 1 : « Enjeux humains, juridiques, économiques, sociaux et éthiques de l'insuffisance terminale d'organes, du don (déterminants du refus), du prélèvement, de la greffe et de ses suites »
- Thème 2 « Evaluation et amélioration de la sécurité et de la qualité des greffons, modalités de conservation et de reconditionnement des organes et des tissus (traitement pendant la perfusion sur machine), prise en charge des donneurs, biovigilance de la greffe »
- Thème 3 « Santé publique, épidémiologie, parcours de soins, accès à la greffe, suivi des patients transplantés (dont télésurveillance) et des donneurs vivants »
- Thème 4 « Thérapies innovantes en lien avec la greffe (incluant la pharmacologie et l'ingénierie) »
- Thème 5 « Immunologie clinique de la transplantation chez l'Homme »

Pour 2024, aucune proposition de modification des thèmes n'a été recensée.

Le Président du CMS demande si le budget 2023 est reconduit. Les résultats de l'appel d'offres sont stables d'une année sur l'autre. Il demande comment toucher davantage de personnes travaillant sur les SHS. Peut-être ignorent-elles l'existence de cet appel à projets de l'Agence ?

La Directrice générale le confirme. Ce budget est inscrit dans le COP de l'Agence. Elle est très sensible aux sujets de SHS et évoque les débats en cours sur la fin de vie et le lien avec les activités de l'Agence. Il est nécessaire d'anticiper les évolutions sociétales. Elle souhaite construire un vrai projet scientifique de l'Agence avec un programme organisé, en lien avec le MESRI, afin de maximiser l'accompagnement des équipes. L'Agence doit être proactive sur la partie SHS. Une personne a légué son assurance-vie à l'Agence (600 000 euros) : une réflexion est en cours pour consacrer cet argent à ces sujets qui ont des difficultés à être financés dans les appels à projets, par exemple en signant des conventions avec des universités pour construire des projets de recherche répondant aux besoins de l'Agence.

Un membre regrette le peu de sujets proposés sur la thématique 1. Il suggère à l'Agence de se rapprocher de la plateforme nationale de recherche sur la fin de vie, une instance mise en place et financée par le MESRI voici 5 ans. Elle agrège toutes les personnes qui travaillent sur cette thématique (sciences médicales, SHS...) avec le réseau des maisons des sciences de l'homme. Cette plateforme peut notamment participer à la rédaction d'appels d'offres sur des thématiques liées à la fin de vie. Le don d'organe ne fait pas vraiment partie de son champ, mais une acculturation est nécessaire, car il fait partie de la fin de vie. Cette plateforme a été sollicitée par le MESRI pour identifier les chercheurs susceptibles de mener une étude « Covid-EHPAD » : 5 équipes de recherche ont pu être sollicitées.

La Directrice générale le remercie pour cette information. Il est en effet préférable de partir de l'existant.

Un membre précise que dans les institutions et universités françaises, ce ne sont pas les mêmes personnes qui s'occupent du thème 1 et des 4 autres thèmes. L'interpénétration entre ces thèmes, qui existe dans d'autres pays, n'existe pas en France. On trouve en effet dans transplantateurs, cardiologues éthiciens... l'appel d'offres devrait quasiment être séparé.

La Directrice générale confirme qu'il s'agit d'une réflexion de l'Agence.

Un membre explique que l'objectif de cette plateforme est de faire émerger des appels d'offres spécifiques pour que l'éthique et les SHS ne soient pas systématiquement des sous-sections d'appel d'offres.

Le Président du CMS apporte un argument supplémentaire. Lors des sélections de dossiers, il n'est pas très équitable d'appliquer les mêmes critères d'évaluation ni les mêmes évaluateurs à ces projets, car les critères ne sont pas forcément pertinents dans la discipline. Il plaide à terme pour supprimer ce thème de l'appel d'offres classique et de mettre en place un appel d'offres spécifique.

La Directrice générale confirme qu'il s'agit d'une réflexion de l'Agence, quitte à la potentialiser avec d'autres appels d'offres. La labellisation a été créée cette année pour attirer d'autres types de financement, mais l'agence pourrait avoir une démarche plus intégrée avec un financement ANR. Le MESRI n'a probablement pas identifié que l'Agence finançait des projets relevant de ce thème, ce qui est regrettable compte tenu de la qualité des projets qu'elle finance. L'Agence doit valoriser sa production scientifique et les équipes qui y contribuent.

Un membre ajoute qu'il faut favoriser les recherches internationales sur les appels d'offres de la thématique 1.

La Directrice générale cite l'exemple des données du RNR, qui ne sont pas exploitées, mais qui méritent de l'être dans un contexte fort de contestation sociétale. L'Agence doit développer ces « signaux faibles » pour la guider dans le pilotage des politiques publiques.

Un membre indique que les coordinations demandent à entrer dans le détail des motifs de refus sur CRISTAL Action, France entière.

Un membre suggère de contacter les agences internationales chargées du don d'organe et des greffes et leur demander si elles ont des appels d'offres dédiés aux SHS, afin de monter des appels d'offres à l'échelle européenne.

Le Président du CMS retient cette suggestion pertinente d'un appel d'offres spécifique, qui ne peut pas être mise en œuvre cette année. Il suggère néanmoins de contacter dès cette année la plateforme évoquée par Matthieu Le Dorze pour diffuser l'information à leur réseau.

Il invite les membres à se prononcer sur les autres thèmes 2024.

Un membre regrette l'absence de mention à la procédure de greffe elle-même (périopératoire). Ce sujet peut concerner le thème 2 et le thème 4 (les pratiques techniques ne sont pas forcément innovantes, mais vont vers l'amélioration du résultat).

Nicolas Chatauret précise que le thème 4 est celui qui reçoit le plus de dossiers.

Le Président du CMS suggère d'ajouter au thème 4 « thérapies innovantes (incluant la pharmacologie, les pratiques chirurgicales et d'anesthésie, et l'ingénierie) ... »

Après discussion, il est proposé d'intituler le thème 4 « *Stratégies de prise en charge et thérapies innovantes en lien avec la greffe (incluant la pharmacologie, les pratiques périopératoires et l'ingénierie)* ».

Les thèmes sont affinés chaque année et le Président du CMS appelle de ses vœux une autonomisation du thème 1.

Samuel Arrabal signale un commentaire en ligne d'un membre en visioconférence sur l'intégration de la thématique du développement durable dans tout le process de la transplantation d'organe.

La Directrice générale indique être très sensible au sujet et annonce sa volonté de mesurer l'impact du bilan carbone de la greffe. Ce critère n'est pas encore pris en compte pour choisir les modalités d'organisation péri opératoire. Ce sujet n'est pas en lien avec l'appel à projets Recherche et Greffe, mais mérite de faire l'objet d'une étude. L'Agence sera rapidement rattrapée sur ce sujet.

Un membre indique que la SFHI (société francophone d'histocompatibilité) a créé une section « verte » pour travailler sur le développement durable, la gestion des réactifs dans la transplantation. Il reviendra vers l'Agence.

Un membre confirme que la SFAR a adopté la même démarche.

Un membre confirme l'intérêt d'associer ce sujet au thème 1 en ajoutant la notion « d'enjeux sociétaux ».

L'intitulé du thème 1 devient donc « *Enjeux humains, juridiques, économiques, sociaux, sociétaux et éthiques de l'insuffisance terminale d'organes, du don (déterminants du refus), du prélèvement, de la greffe et de ses suites* ».

Le Président du CMS remercie les membres du CMS de leur participation.

La séance est levée à 12 heures 45.